
原 著

健診集団における HOMA-IR と HOMA-AD の臨床的比較検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成22年1月15日受付)

(平成22年2月19日受理)

75g OGTT を施行し得た GTT 健診群 (n=76) と一般健診群 (n=159) において, HOMA-IR (IR) および HOMA-AD [AD:空腹時血糖 (FPG)×空腹時インスリン (F-IRI)/adiponectin; adipo)] を他の臨床項目との相関係数で比較検討した。両健診群間で肥満度, AD, FPG \geq 110の頻度で軽度の有意差を認めたが, その他, 年齢, 血圧, HbA1c, 脂質異常頻度には差異はなく均一集団とした。GTT 群において IR および AD と臨床項目との相関係数に有意差がみられたのは HDL-C, adipo, leptin/adipo (L/A), F-IRI で, 一般健診群では waist, FPG, F-IRI, adipo, L/A であった。臨床検査所見と HOMA 値の比較では GTT 群の IR は MetS 有, AD では低 HDL-C が, 一般健診群では IR および AD 共 MetS 有が最もその値が高かった。なお, 両群の IR と AD の相関係数は各々 $r=+0.714$ と 0.753 であった。以上のことより, AD は adipo の生理作用から IR より糖脂質代謝を介したインスリン抵抗性の指標かも知れない。

multiple risk factor syndrome において, その上流因子はインスリン抵抗性症候群と内臓脂肪症候群の関与が大きいとされている¹⁻⁹⁾。インスリン抵抗性の指標としては euglycemic hyperinsulinemic clamp 法¹⁾が一般的とされているが, Matthews ら²⁾はその簡易的方法として homeostasis model assessment insulin resistance (以下, HOMA-IR と略す: fasting plasma glucose (mg/dl) × fasting immunoreactive insulin (μ U/ml)/405:FPG×F-IRI/405) を提唱したが, 近年, Matsuhisa³⁾ は (FPG×F-IRI/adiponectin (μ g/ml): 以下, HOMA-AD) が耐糖能異

常および糖尿病ではよりインスリン抵抗性を示す指標としたが, その詳細な臨床的比較研究は少ないようである。そこで, 今回, 2つの異なる健診集団においてそれぞれの臨床的項目, とくに, 脂質-脂肪酸との相関係数より HOMA-AD の意義を各々比較検討し 2~3 の知見を得たので報告する。

対象および方法

2006年外来健診367例のうち5.4~5.7%を示した96例中76例 (平均年齢 69.5 ± 7.5 歳; 男性17例, 女性59例, 糖尿病の基準を満たすもの (-): 以下, GTT 健診群) に75g OGTT を施行し, 血糖 (mg/dl), immunoreactive insulin (IRI: μ U/ml), free fatty acid (遊離脂肪酸 FFA: mEq/l)^{4,10)}, body mass index (BMI: kg/m²), waist circumference (waist: cm), HbA1c (%), high density lipoprotein (HDL-C: mg/dl), triglyceride (TG: mg/dl), adiponectin (adipo: μ g/ml), leptin (ng/ml), 高感度 C-reactive protein (hs-CRP: ng/ml), pulse wave velocity (PWV: cm/sec) を測定した。また, 前年度の75g OGTT 健診結果より, インスリン抵抗性と FFA 低下抑制との関連が推察されたため⁴⁾, 2007年健診346例中159例 (平均年齢 66.9 ± 9.6 歳; 男性55例, 女性104例, 糖尿病例 (+): 以下, 一般健診群) においては多価不飽和脂肪酸分画 [DHLE: ジホモ- γ -リノレン酸, AA: アラキドン酸, EPA: エイコサペンタエン酸, DHA: ドコサヘキサエン酸 (μ g/ml)] をすでに報告した方法で測定した^{4,5)}。なお, 有意差検定は Student's t test (相関係数の比較は

Fisher の z 変換) および χ^2 検定によった。

結 果

表 1 に2006年度の GTT 健診群および2007年度一般健診群の臨床像を示す。耐糖能異常を示す症例が多い GTT 健診群⁴⁾では軽度の肥満と HOMA-AD の高値がみられたが⁵, FPG ≥ 110 mg/dl の頻度は糖尿病患者を含むためか一般健診群が高く, メタボリックシンドローム (以下, MetS) の頻度は前者17.1%, 後者12.6%であった。なお, HbA1c は GTT 健診群 $5.53 \pm 0.12\%$, 一般健診群 $5.41 \pm 0.73\%$ と有意差はなく, また, 高血圧および脂質異常症の頻度にも両群間に差異はなく, そのため, 両健診群の臨床背景はほぼ均一として検討した。そこで, 75g OGTT を施行し得た76例 (GTT 健診群) の各臨床検査項目と HOMA-IR および HOMA-AD との相関関係を示す (表 2)。両群の相関係数に変化が認められたのは

表 1 一般外来健診集団と HbA1C 5.4~5.7%を示す健診集団の臨床像

		GTT 健診群 (n=76)	一般健診群 (159)
age	(y.o)	69.5 \pm 7.5*	66.9 \pm 9.6
BMI	(Kg/m ²)	23.9 \pm 3.0***	22.6 \pm 4.6
waist	(cm)	88.4 \pm 9.0***	83.9 \pm 9.7
HbA1c	(%)	5.53 \pm 0.12	5.41 \pm 0.73
TG	(mg/dl)	141 \pm 94	115 \pm 61
HDL-C	(mg/dl)	59.4 \pm 14.7	61.5 \pm 17.2
FPG	(mg/dl)	93.7 \pm 8.8	93.7 \pm 17.0
F-IRI	(μ U/ml)	4.85 \pm 2.39	4.39 \pm 2.53
HOMA-IR		1.14 \pm 0.61	1.05 \pm 0.75
HOMA-AD	(log)	1.68 \pm 0.37**	1.52 \pm 0.43
MetS	(%)	17.10%	12.60%
HT	(%)	56.60%	52.80%
SP	(mmHg)	141 \pm 15	136 \pm 14
DP	(mmHg)	82 \pm 7	80 \pm 6
dyslipidemia	(%)	26.30%	28.90%
FPG ≥ 110	(mg/dl) [#]	5.30%*	11.30%

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$ #GTT 健診群: 糖尿病 (-), 一般健診群: (+)

FPG: fasting plasma glucose, F-IRI: fasting-IRI, MetS: metabolic syndrome,

HT: hypertension, SP: systolic blood pressure, DP: diastolic blood pressure

表 2 HbA1c 5.4%~5.7%を示す健診集団における HOMA-IR と HOMA-AD の比較
— 臨床的各パラメーターとの相関関係 —

		HOMA-IR	logHOMA-AD
age	(y.o.)	0.254*	0.1
BMI	(Kg/m ²)	0.315**	0.461***
waist	(cm)	0.405***	0.524****
FPG	(mg/dl)	0.192	0.159
HbA1c	(%)	0.27*	0.231*
HDL-C	(mg/dl)*	-0.169	-0.435***
TG	(mg/dl)	0.364***	0.427***
TC	(mg/dl)	0.001	-0.116
adipo	(μ g/ml)***	-0.243*	-0.737****
leptin	(ng/ml)	0.556****	0.54****
L/A	**	0.317**	0.653****
PWV	(cm/sec)	0.103	0.096
$\sqrt{\text{hs-CRP}}$	(ng/ml)	0.317**	0.366***
Body fat	(%)	0.3**	0.292*
75g OGTT			
BS	0 (mg/dl)	0.499***	0.417**
	30	0.225	0.246*
	60	0.19	0.242*
	120	0.096	0.265*
IRI	0 (μ U/ml)***	0.952****	0.745****
	30	0.464***	0.42***
	60	0.524****	0.526****
	120	0.569****	0.589****
FFA	0 (mEq/l)	0.255*	0.177
	30	0.206	0.326**
	60	0.251*	0.433***
	120	0.293*	0.418***
HOMA-IR		1	0.714****
Δ IRI/ Δ BS		-0.064	-0.039
%IRI30		-0.301**	-0.129
%FFA30		-0.02	-0.255*
FFA120		-0.218	-0.433***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$, **** $p < 0.001$

L/A: leptin/adiponectin, 75g OGTT: 負荷前(0), 30min, 60min, 120min,

%IRI30, %FFA30: 75g OGTT 負荷30min-負荷前/負荷前値¹⁰⁾

HDL-C, adipo, L/A, F-IRI(0)であった (Fisher の z 変換)。すなわち, HOMA-IR は F-IRI(0), F-FFA(0), %IRI30 (75gOGTT 負荷30min-負荷前/負荷前値)を, HOMA-AD は HDL-C, 負荷後血糖と FFA およびその変化率を特徴とし, hs-CRP および leptin と両 HOMA は同じレベルの有意な正相関を示した。なお, HOMA-IR と HOMA-AD の相関係数は $r=+0.714$ であった。次に, 2007年度の一般外来健診 (一般健診群) における HOMA-IR および HOMA-AD と臨床検査項目との相関関係を示す (表3)。両群の変化は waist, FPG, F-IRI,

adipo, L/A, として示され, 特に, HOMA-AD は MetS 関与の因子にリンクしていた。また, DHLA は両群とも正, AA は HOMA-AD において正相関を示した。なお, 本集団における HOMA-IR と HOMA-AD の相関係数は $r=+0.753$ である。

さらに, GTT 健診群および一般健診群における各臨床所見と HOMA レベルの比較検討を行った。表4に GTT 健診で HbA1c 5.4~5.7%を示した76例 GTT 健診群の肥満 (waist), 高血圧 (HT), HbA1c $\leq 5.4\%$ と $\geq 5.5\%$, HDL-C <40 , TG ≥ 150 および MetS の有無のその HOMA 値を示す。肥満は両群とも, 高 HOMA レベルとして有意の変化としてみられたが, HOMA-IR は MetS (+), また, HOMA-AD は低 HDL-C 高 TG が高 HOMA であった。他方, 一般外来健診346例中159例においても同様な傾向を示し, MetS 有が最も高 HOMA レベルであったが, 前述同様に HOMA-IR 群は HbA1c $\geq 5.5\%$, HOMA-AD 群は高 TG 低 HDL-C が高 HOMA 値を示し, インスリン抵抗性との関連が推察された (表5)。

表3 一般健診集団における HOMA-IR と HOMA-AD との各臨床項目の相関関係

		HOMA-IR	logHOMA-AD
age	(y.o.)	0.048	-0.016
BMI	(kg/m ²)	0.238**	0.306***
waist	(cm)*	0.365***	0.534****
FPG	(mg/dl)*	0.656****	0.487***
HbA1c	(%)	0.398***	0.306***
HDL-C	(mg/dl)	-0.254**	-0.38***
TG	(mg/dl)	0.318***	0.413***
TC	(mg/dl)	-0.059	-0.103
LDL-C	(mg/dl)	-0.035	-0.068
F-IRI	(μ U/ml)****	0.912****	0.751****
adipo	(μ g/ml)****	-0.322***	-0.762****
leptin	(ng/ml)	0.165*	0.218**
L/A	***	0.333***	0.582****
DHLA	(μ g/ml)	0.352***	0.352***
AA	(μ g/ml)	0.135	0.168*
EPA	(μ g/ml)	0.012	0.145
DHA	(μ g/ml)	-0.1	-0.013
A/E+D	(μ g/ml)	0.158*	0.068
SP	(mmHg)	0.223**	0.238**
DP	(mmHg)	0.106	0.217**
HOMA-IR		1	0.753****

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.005$, **** $p<0.001$

L/A: leptin/adiponectin

DHLA: ジホモ- γ -リノレン酸, AA: アラキドン酸, EPA: エイコサペンタエン酸,

DHA: ドコサヘキサエン酸

A/E+D: AA/EPA+DHA

表4 HbA1c 5.4~5.7%を示し75g OGTT を施行しえた健診集団の臨床像
HOMA-IR と HOMA-AD レベルの比較

		N=76	No	HOMA-IR	logHOMA-AD
obesity	+	38		1.34 \pm 0.65****	1.85 \pm 0.29****
	-	38		0.94 \pm 0.51	1.50 \pm 0.35
HT	+	45		1.25 \pm 0.67**	1.78 \pm 0.34***
	-	31		0.98 \pm 0.48	1.53 \pm 0.36
HbA1c ≤ 5.4		27		0.94 \pm 0.50	1.60 \pm 0.35
≥ 5.5		49		1.25 \pm 0.65*	1.72 \pm 0.37
HDL-C <40		6		1.25 \pm 0.51	1.99 \pm 0.21*
TG ≥ 150		27		1.33 \pm 0.65*	1.85 \pm 0.31**
normal		48		1.04 \pm 0.57	1.58 \pm 0.36
MetS	+	13		1.44 \pm 0.74***	1.93 \pm 0.30***
	-	63		1.08 \pm 0.57	1.62 \pm 0.36

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.005$, **** $p<0.001$

表5 一般健診群の HOMA-IR と HOMA-AD レベルの臨床比較

	n=159	No	HOMA-IR	logHOMA-AD
obesity	+	51	1.29±0.75****	1.72±0.41****
	—	108	0.94±0.73	1.44±0.41
HT	+	84	1.24±0.87****	1.67±0.43****
	—	75	0.84±0.53	1.37±0.37
HbA1c	≤5.4	111	0.89±0.56	1.44±0.39
	≥5.5	48	1.42±0.99****	1.71±0.45****
HDL-C	<40	14	1.32±0.78	1.73±0.52
TG	≥150	32	1.36±0.82**	1.80±0.42**
normal		116	0.94±0.70	1.43±0.38
MetS	+	20	1.73±0.88****	1.92±0.44****
	—	139	0.95±0.68	1.05±0.26

考 察

近年, multiple risk factor syndrome として内臓脂肪症候群とインスリン抵抗症候群の相互の関連性が注目されている¹⁻¹⁰⁾。両者のインスリン抵抗性の指標は一般的に euglycemic hyperinsulinemic clamp 法¹⁾によるが, 外来診療では煩雑でその適応が乏しく, Matthews ら²⁾は簡易的方法として HOMA-IR (FPG×F-IRI/405) を HOMA-IR として報告した。さらに, Matsuhisa ら³⁾は (FPG×F-IRI/adiponectin : HOMA-AD) が耐糖能異常および糖尿病においてより新しい病態のインスリン抵抗性の指標であるとした。

そこで, 今回, HbA1c は GTT 健診群 5.53±0.12%, 一般健診群 5.41±0.73% と差異はない 2 つの健診集団において, 2 つのインスリン抵抗性指標 (HOMA-IR と HOMA-AD) を各臨床検査項目相互の相関関係より, とくに, HOMA-AD の臨床的意義を HOMA-IR と比較検討した。まず, 75g OGTT を施行し得た GTT 健診群では FFA 低下抑制がインスリン抵抗性の指標^{4, 10)}となったが, %FFA 30, %FFA 120 からは HOMA-AD との相関性が高く, HOMA-IR は FPG, F-IRI および F-FFA を特徴とした。他方, HDL-C は HOMA-IR より HOMA-AD がより負相関 ($r = -0.169$ vs -0.435) を

示し負のインスリン抵抗性に関与しているパラメーターの可能性ある。ただ, leptin と hs-CRP に対しては両群 HOMA レベルとも同様な正相関を示した。従って, HOMA-IR と HOMA-AD は異なった代謝動態背景を見ていると推察される。これらは Randle ら¹¹⁾の glucose-fatty acid cycle などから, 脂肪酸代謝-インスリン-adipocytokine とインスリン抵抗性の関与が考えられる。次に, 近年, 多価不飽和脂肪酸が注目され, それらは食事摂取に依存するとされているため⁵⁾, 一般健診集団において, 血中 $\omega 6$ (DHLA, AA) と $\omega 3$ (EPA, DHA) とインスリン抵抗性を検討した。 $\omega 3$ 多価不飽和脂肪酸は色々な生理作用を有しており, 臨床的にも免疫調節作用, 抗凝固作用, 脂質調節作用, 中枢神経作用等が示されている^{5, 12, 13)}。今回の成績では DHLA は両健診群において HOMA-IR と HOMA-AD とも同等な正相関を示し, また, AA においては HOMA-AD と関連性が認められた。すなわち, $\omega 3$ 脂肪酸に対し $\omega 6$ 不飽和脂肪酸代謝はインスリン抵抗性と関連している可能性があり^{5, 14)}, 肥満, 血圧, 脂質異常^{14, 15)} および脂質-脂肪酸の相関関係からインスリン抵抗性の評価指標¹⁵⁾としては adiponectin の生理作用からの多面的な HOMA-AD の臨床的意味が推察される。それらは表 2～5 にも認められるように, HOMA-IR は糖代謝異常によるインスリン抵抗性³⁾, HOMA-AD は脂肪酸の lipotoxicity^{11, 16)} および 75g OGTT 後の FFA 低下抑制¹⁰⁾ と HDL-C と有意の負相関関係から糖脂質-脂肪酸代謝異常のそれを示していると考えられるが, 一般外来において cost-benefit 的には問題があるかも知れない。

文 献

- 1) DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., Andres, T.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol., 237 : E214-223, 1979
- 2) Matthews, D. R., Hosker, A. C., Rudenski, A. C., Naylor, B. A., *et al* : Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia, 28 : 412-419, 1985
- 3) Matsuhisa, M., Yamaski, Y., Emoto, M., Shimabukuro,

- M., *et al* : A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res. Clin. Prac.*, **77** : 151-154, 2007
- 4) 三谷裕昭：外来健診におけるメタボリックシンドロームと HbA1c5.4～5.7%の臨床的意義—とくに，hs-CRP とインスリン抵抗性について—。四国医誌，**63** : 127-133, 2007
- 5) 三谷裕昭：健診集団における血中脂肪酸分画とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討。四国医誌，**64** : 137-144, 2008
- 6) Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Tarui, S., *et al* : Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, **36** : 54-59, 1987
- 7) Reaven, G. M. : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37** : 1595-1607, 1988
- 8) Kaplan, N. M. : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceremia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, **149** : 1514-1520, 1989
- 9) DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, **14** : 173-194, 1991.
- 10) 高橋ちづる，河原玲子，清水 悟，岩本安彦：ブドウ糖負荷後の血清脂肪酸低下率からみたインスリン抵抗性の評価。糖尿病，**44** : 791-798, 2001
- 11) Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., Newsholme, E. A. : The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet*, **10** : 785-789, 1963
- 12) 田村 泰，瀬谷 彰，龍野一郎，山本恭平，他：油脂の栄養と疾病。監修 原 一郎。幸書房。東京，1990, pp. 197-223.
- 13) 三谷裕昭：EPA 投与により肺，関節症状の奏功をみた慢性関節リウマチにおける一考察。日臨会誌，**9** : 178-181, 1994
- 14) 三谷裕昭：生活習慣病と蛋白尿陽性頻度に関する臨床的検討—とくに，血中脂肪酸分画との関連について—，四国医誌，**64** : 242-251, 2008
- 15) Lou, J., Rizkalla, S. W., Boillot, J., Alamowitch, C., *et al* : Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistance rats: relation to membrane fatty acids. *J. Nutr.*, **126** : 1951-1958, 1996
- 16) Lee, Y., Hirose, H., Ohneda, M., Johnson, JH., *et al* : Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relations. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **91** : 10878-10882, 1994

Clinical study on the comparison of HOMA-IR and HOMA-AD in medical examinations of outpatients

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Anan, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently there were many reported to concern with insulin resistance, and then the relationship of HOMA-IR and HOMA-AD were studied, such as, the former was fasting plasma glucose (mg/dl) \times fasting IRI (μ U/ml)/405, the later was fasting plasma glucose \times fasting IRI/adiponectin (μ g/ml) in medical outpatients. The first group was tested 75g OGTT (n=76) to have been indicted HbA1c 5.4~5.7% (GTT group) out of 367 medical outpatients, the second group was 159 (medical examination group) in 346 subjects. HbA1c levels of GTT group was $5.53 \pm 0.12\%$, that of medical examination group was $5.41 \pm 0.73\%$, accordingly it was thought that the glucose intolerance in together group were almost equally. Therefore the relationship of the clinical parameters, such as age, obesity, the frequency of hypertension and dyslipidemia, the serum level of adiponectin (A), leptin (L), free fatty acid were alternately studied and there were slightly recognized significant difference to be concerned with obesity, HOMA-AD and the frequency above fasting blood glucose 110mg/dl in both groups, but not other clinical parameters. On the relationships with the clinical examination parameters and HOMA-IR vs HOMA-AD, the significant correlation coefficient that were HDL-C, adiponectin, L/A and F-IRI were respectively admitted in GTT group, and the group of medical outpatients were obviously noticed waist circumference, FPG, F-IRI, adiponectin and L/A. Besides the correlations coefficient on each of HOMA-IR and HOMA-AD of GTT group and medical examination group were significantly estimated $r = +0.714$ and $r = +0.753$ respectively.

From these results there were thought that HOMA-IR was related glucose intolerance, but HOMA-AD was participated fatty acid metabolism in GTT group. Another the medical examination groups were especially estimated metabolic syndrome parameters of both HOMA. It was reflected that the examinations of medical outpatients of both groups were concerned in the index of insulin resistance, such as fatty acid, lipid and glucose metabolism on HOMA-AD to be related adiponectin.

Key words : HOMA-IR, HOMA-AD, insulin resistance